切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU療法に不応の時、二次治療として化学療法は何を推奨するか?

	CQの構成要素										
	P (Patients, Problem, Population)										
性別	指定なし										
年齢	指定なし										
疾患•病態	5-FUとシスプラチン療法に対して不応となった切除不能・進行再発食道がん患者										
地理的要件	なし										
その他	なし										

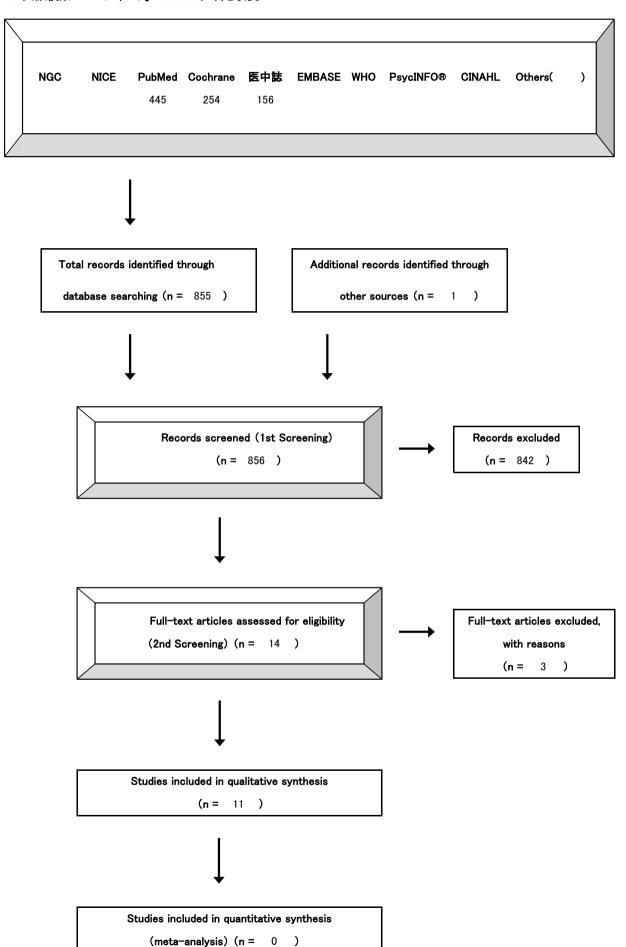
### I(Interventions)/C(Comparisons, Controls)のリスト

ビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲフィチニブ、イリノテカン+ドセタキセル、パクリタキセル+シスプラチン、エルロチニブ、イリノテカン、ドセタキセル+シスプラチン、ドセタキセル+ネダプラチン

	O(Outcomes)のリスト												
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否									
01	生存期間中央値	益	10 点	0									
O2	有害事象	害	9 点	0									
O3			点										
04			点										
O5			点										
06			点										
07			点										
08			点										
09			点										
010			点										
	作成したCQ												

CQ28 切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU療法に不応の場合、二次治療として化学療法は何を推奨するか?

## 【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



# 【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

CQ28 切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU療法に不応の場合、二次治療として化学療法は何を推奨するか?

文献	研究デザイン	Р	I	С	0	除外	コメント
Bidoli 2001	単群第II相	転移性切除 不能扁平上 皮癌	Vinorelbine	単群	全生存期間 有 害事象	Δ	N=17 少数例でOS不明 RR 25% G4好中球6%
Lordick 2003	単群第Ⅱ相	転移性切除 不 能腺癌扁 平上 皮癌		単群	全生存期間 有 害事象	0	Adeno13, SCC11 RR 12.5% MST6.0m 1名 TRD 肺炎 G3疲労21% G3 下痢13%
Cho SH 2005	単群第Ⅱ相	転移性切除 不 能扁平上 皮癌	PTX +CDDP	単群	全生存期間 有 害事象	Δ	33名中28名が前治療歴あ り、詳細不明 RR 41% PFS4.8m MST7m G34 好中球19%
Janmaat ML 2006	単群第II相	転移性切除 不 能腺癌扁 平上 皮癌	Gefitinib	単群	全生存期間 有 害事象	0	SCC27, adeno9 Adenoとの比較でSCCが 有意 に予後良好も少数例 RR 2.8% PFS1.9m MST5.4m G3下痢 8.3%
Ilson 2011	単群第Ⅱ相	転移性切除 不 能腺癌扁 平上 皮癌	Erlotinib	単群	全生存期間 有害事象	0	SCC13 adeno17 SCCRR 15% PFS3.3m MST8.2 m G3皮疹10%
Burkart C 2007	単群第II相	転移性切除 不 能腺癌扁 平上 皮癌	CPT-11	単群	全生存期間 有 害事象	Δ	SCC7 Adeno7 少数例 RR 15.4% PFS2.0m MST5.0 m G3下痢21%
Jin J 2009	単群第II相	転移性切除 不 能扁平上 皮癌	DTX +NDP	単群	全生存期間 有 害事象	0	SCC48 RR 27.1% PFS3.1m MST5.9m G4 好中球20%
Shim HJ 2010	単群第II相	転移性切除 不 能扁平上 皮癌	DTX +CDDP	単群	全生存期間 有 害事象	0	SCC38 RR 34.2% PFS4.5m MST7.4m G34 好中球53% G3疲労32% 悪心 18% 神経16%
Kato K 2011	単群第II相	転移性切除 不 能扁平上 皮癌	wPTX	単群	全生存期間 有 害事象	0	SCC52、Adeno1 RR 44.2% PFS4.8m MST10.4m G34好中球53% G3疲労 9%
Muro K	単群第Ⅱ相	転移性切除 不能扁平上 皮癌	DTX	単群	全生存期間 有 害事象	Δ	一次二次治療がまざる。 RRは二次治療のもの RR 16% PFS4.7m MST8.1 m G34好中球88% FN18% 食欲18% 疲労12%
Li X 2013	単群第II相	転移性切除 不能扁平上 皮癌		単群	全生存期間 有害事象	0	SCC30 RR 23.3% PFS3.0m MST8.3m G34好中 球13%、FN10%
Dutton SJ 2014	RCT	転移性切除 不 能腺癌扁 平上 皮癌		二群	全生存期間 有 害事象	0	Adeno340, SCC107 RR 0.4vs3.1% PFS1.2vs1.6m MST3.6vs3.7m G3下痢6% G3疲労11% All皮疹21%

### 【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	切除不能・再発食道がん2次治療
介入	化学療法
対照	control

\* 各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		生存期	間中央	値																					
個別研究		バイア	スリスク	*																					
		選択バス		バイ	検出 パイ アス	症例減 イアス		その他				非直接	<b>转性*</b>				リスク	人数(ア	゚ウトカ	4率)					
研究コード	研究デザイン	ダム 化		官検 化	官検 化	ITT	アウ トカム 不完 全報 告	選択 的ア ウトカ ム報 告	早期試験中止	その がイ アス	まとめ	対象	介入	対照	アウ トカム	まとめ	対照群分母	対照 群分子	(%)	介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種 類)	効果 指標 (値)	信頼区間
Lordick 2003		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	0	0	なし			24			MST	6m	
Janmaat ML 2006		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	0	0	なし			36			MST	5.4m	
Ilson 2011		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	0	0	なし			30			MST	8.2m	
Jin J 2009		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			48			MST	5.9m	
Shim HJ 2010		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			38			MST	7.4m	
Kato K 2011		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			53			MST	10.4m	
Li X 2013		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			30			MST	8.3m	
Dutton SJ 2014	RCT	0	0	C	0	0	0	0	0	0	C	-1	0	C	0	0	225			224			os	0.9	0.74-1.09

コメント(該当するセルに記入)

Lordick 2003	単群PII							腺癌 13 SCC1 1	į	単群						
Janmaat ML 2006	単群PII							腺癌9 SCC2 7	1	単群						
Ilson 2011	単群PII							腺癌 17 SCC1 3	j	単群						
Jin J 2009	単群PII							SCC4 8	į	単群						
Shim HJ 2010	単群PII							SCC3 8	į	単群						
Kato K 2011	単群PII							SCC5 2、 Aden o1	į	単群						
Li X 2013	単群PII							SCC3 0	į	単群						
Dutton SJ 2014	PIII		1	盲検 化				Aden o340, SCC1 07	E	BSC との 比較						

### 【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	
介入	
対照	

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階

まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因 各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でフレデンス総体に反映させる 冬アウトカムデレに別紙にまとめる

	+2)″、″中(+1)″.	、"低(0	)"の3段隊	皆でエビ	デンス総	体に反	映させる	各アウト	<b>〜カムご</b> 。	とに別紙に	こまとめ	る													
アウトカム																									
個別研究		パイア	スリスク*	•																					
		ス	実行 パ イア ス	ス 	アス		1		上昇要	因**			非直接的	生*				リスク人	数(アウ	トカムコ	<b>ጀ</b> )				
研究コード	研究デザイン	背景 因子 の差	ケア の 差	不適 切な アウト カム 測定	不完 全 な フォ ロー アップ	不分交 の 整	その 他の バイア ス	まとめ	量反 応関 係	効果 減弱 交絡	効果 の大 きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分 母	対照 群分 子	(%)	介入 群 分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種類)	効果 指標 (値)

# コメント(験当するセルに記入)

### 【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	切除不能・再発食道がん2次治療
介入	化学療法
	control

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

- \* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
- \*\* エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
- \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

### リスク人数(アウトカム率)

アウトカム	究数	バイア スリス ク*	非一 貫性*	不精 確*	接性*	その 他 (出 版 バ ス な ど)*	上昇 要因 (観察 研 究)*	対照群分母	対照 群分子	(%)	介入 群分 母	介入 群 分 子	(%)	効果 指標 (種類)	効果 指標 統合値	信頼区間	エビデ ン スの 強さ **	重要性 ***
	RCT/ 1	0	0	-1	-1	0		225			224			os	0.9		中(B)	5
	コホート /11	-2	-1	-1	-1	0		なし			259			MST			弱(C)	5
有害事象	RCT/ 1	0	0	-1	-1	0		225		45	224		49	SAE			中(B)	4
	コ ホー ト /11	-2	-1	-1	-1	0		なし			259			SAE			弱(C)	

## エビデンス総体

## コメント(該当するセルに記入)

生存期間中央値	RCT/ 1									
生存期間中央値	コホー ト /11									
有害事象	RCT/ 1							皮毒は学法でい 膚性化療群悪		
有害事象	ホート									



ゲフィチニブのみ

単群試験

それぞれの論文で 評価がまちまちであるが、おおむね良 好

## 【4-8 定性的システマティックレビュー】

TA O YEITI	13277 177	
CQ	28	切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU療法に不応の場合、二次治療として化学療法は何を推奨するか?
P 単群	試験の結果がほ	Eとんどで、質の高いRCTがひとつのみかつ、そのRCTもほとんどが腺癌である
I 化学	療法	
C 無治	療と、化学療法の	の比較
臨床的文脈		質の高いRCTは、1つ報告があり、ゲフィチニブ群がプラセボ群に上乗せ効果を示せず、重 篤な有害時事象の面では差がなく、皮膚障害に関してはゲフィチニブ群で劣っていた。その 他の臨床試験は単アームの試験であり、生存期間延長効果については明確な答えはな い。歴史的対象との比較で は、奏効割合約15-40、生存期間中央値5-11か月が示されてお り、状態のよい患者に対する化学療法 は推奨される。有害事象については総じて許容範囲
	01	生存期間
非直接性の	まとめ	腺癌、扁平上皮癌が混在する。無治療群との比較試験は1つのみでその他は介入群のみ 単群前向き試験である。
バイアスリス	クの まとめ	バイアスリスクが少ないRCTが1つであるが、ゲフィチニブのみのエビデンスである。その他の治療法については、単群試験の結果で判断される。いずれも対象は臨床試験に登録で きる状態のよい患者である。
非一貫性その	か他の まとめ	
п	メント	食道がん二次化学療法における無治療群の生存期間と予測される3か月に比べると、各 試験とも良好なアウトカムを示すが、臨床試験ができうる対象というセレクションバイアスが かかってい る。全身状態が良好な患者にとっては、化学療法の投与が有用である可能性は ある。
	O2	有害事象
非直接性の	まとめ	
バイアスリス	クの まとめ	バイアスリスクが少ないRCTが1つであるが、ゲフィチニブのみのエビデンスである。その他の治療法については、単群試験の結果で判断される。いずれも対象は臨床試験に登録できる状態のよい患者である。
非一貫性その	か他の まとめ	各試験によって、拾われている有害事象に差があり、古い試験では、あまり情報がない。近 年の論文では、基本的な毒性は報告されているので比較可能だが、古いものではむつかし
П	メント	報告されている有害事象の発生頻度や、重篤さについては、おおむね許容範囲である。併 用療法ではGrade3以上の非血液毒性が強くでる印象であり、状態の悪い2次治療を対象とした治療では、単剤での治療がより適していると思われる。
	O3	

# 【4-9 メタアナリシス】

CQ	CQ28 切除不能進行・再発食 して化学療法は何を推奨する	を道癌に対する一 か?	·次治療	<b>寮としてシスプラ</b> チ	ーン+5−FU療法に	こ不応の場合、二次治療と
Р			I			
С			0			
研究デザイン		文献数		番号		
モデル		方法				
効果指標		統合値		(	-	) P=
Forest plot	コメント:					
Funnel plot	コメント:					
その他の解析						コメント:
メタリグレッ ション 感度分析						

切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU療法に不応の場合、二次治療として化学療法は何を推奨するか?という CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed:401 件、Cochrane:372 件、医中誌:76 件が1 次スクリーニングされた。2 次スクリーニングを終えて、1 件の RCT と、11 件の介入研究に対して定性的システマティックレビュ ーを行った。

1 つの RCT は質の高い RCT であった。切除不能進行再発食道がんの 2 次療法に おいて、プラセボ群とゲフィチニブ群を比較し、主要評価項目である全生存期 間において、有意差を認めない(プラセボ群 3.67 か月、ゲフィチニブ群 3.73 か月、HRO.90(95%信頼区間 0.74-1.09) というものであった。この RCT には、 腺癌が多く(75%)含まれていたが、サブグループ解析では、扁平上皮癌でややゲ フィチニブ群が有意になるものの、腺癌同様に有意差を認めず、ゲフィチニブ は食道がん2次治療として推奨されないという結論であった。重篤な有害事象 の発生割合は群間で差を認めなかった(45%vs49%)。それ以外の 11 件の介入研 究については、パクリタキセル、ドセタキセル、ナベルビン、エルロチニブ、 イリノテカンなどの単剤による治療、ドセタキセル+ネダプラチンや、パクリタ キセル+シスプラチンなどの併用療法が行われているが、奏効割合は12-44%、生 存期間中央値は6-10か月と報告されている。一方で、1次療法に不応となった 食道がん患者が、化学療法を受けない場合には、3~6 か月の予後と推測されて いる。今回示された臨床試験の結果は、ひとつを除き、いずれも比較試験では ないため、生存期間延長効果については明らかでないものの、これらの臨床試 験に組み入れられた比較的状態もよく、抗がん剤治療に耐えられる患者にとっ ては、食道がん 2 次治療が有効な可能性があることが示唆された。併用療法と 単剤による治療についても有効性について大きな差を認めない。

毒性に関しては、イリノテカン+ドセタキセル療法で1名治療関連死、G3以上の疲労21%、ドセタキセル+シスプラチン療法でG3以上の疲労32%、ドセタキセル+カペシタビン療法で発熱性好中球減少10%と、2剤以上の併用療法において、G3以上の非血液毒性が多くなる印象である。嚥下障害や、低栄養など、状態の比較的不良な食道がん患者において、リスクベネフィットバランスを考慮すると、併用療法よりも、単剤療法のほうが、より適切であると考えられる。また、状態によりリスクベネフィットバランスは変化するため、2次化学療法を行うメリットがあるかについては、個々の患者において、十分な考察がなされるべきである。

# 【5-1 推奨文章案】

1. CQ CQ28 切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシ	っ プニエヽ <sub>→5_500</sub> 友辻	に不応の担合 二次治療と
て化学療法は何を推奨するか?	ヘノファン・ローロが水が	に行心の物合、一久石原とし
2. 推奨草案		
切除不能進行・再発食道癌に対して1次治療として5-FU+シスト療法、ドセタキセル療法を行うことを弱く推奨する。	プラチン療法に不応の	D時、2次治療としてパクリタキセル
	 討した各アウトカム別	 川に、一連の価値観を想定する)
アウトカムとしては生存期間を重視したが、治療なしとの直接 効性を推定する作業となった。有害事象についても、一定の報 ない。		
4. CQに対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関	する全体的なエビデ	シスの強さ)
	) <u> </u>	
(76) (-1-) (-1-)	<b>2</b> 2) □ D(:	非常に弱い)
□ A(強) □ B(中) □ C(	33/ U(3	7F H3 ( C 33 0 · )
5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目につい	て総合して判定する	)
		説明
5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目につい	て総合して判定する	説明 生存期間については、確 実なアウトカムである。有 害事象については、古い
5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目につい 推奨の強さの決定に影響する要因 アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、 推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	て総合して判定する <b>判定</b>	説明 生存期間については、確 実なアウトカムである。有 害事象については、古い 報告では、情報がすくない
5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目につい 推奨の強さの決定に影響する要因  アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。  益と害のバランスが確実(コストは含まず)・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。	て総合して判定する <b>判定</b>	説明 生存期間については、確 実なアウトカムである。有 害事象については、古い
5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目につい 推奨の強さの決定に影響する要因 アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。  益と害のバランスが確実(コストは含まず)・望ましい効果と望ましくない効果の差が	て総合して判定する <b>判定</b> はい  いいえ	説明 生存期間については、確 実なアウトカムである。有 害事象については、古い 報告では、情報がすくない
5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目につい 推奨の強さの決定に影響する要因  アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。  益と害のバランスが確実(コストは含まず)・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、	て総合して判定する <b>判定</b> はい  いいえ  はい  いいえ	説明 生存期間については、確 実なアウトカムである。有 害事象については、古い 報告では、情報がすくない
5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目につい 推奨の強さの決定に影響する要因  アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。  益と害のバランスが確実(コストは含まず)・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。  推奨の強さに考慮すべき要因 患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)	て総合して判定する <b>判定</b> はい  いいえ  はい  いいえ	説明 生存期間については、確 実なアウトカムである。有 害事象については、古い 報告では、情報がすくない
5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目につい 推奨の強さの決定に影響する要因  アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。  益と害のバランスが確実(コストは含まず)・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。  推奨の強さに考慮すべき要因 患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかな。	て総合して判定する <b>判定</b> はい  いいえ  はい  いいえ	説明 生存期間については、確 実なアウトカムである。有 害事象については、古い 報告では、情報がすくない

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする